Prof. UMBERTO PARODI

Il cancro sperimentale di fronte al problema generale del cancro.

ESTRATTO
dagli *Atti della Società Italiana per il Progresso delle Scienze*
XV Riunione - Bologna, 31 ottobre - 5 Novembre 1926

PAVIA
PREMIATA TIPOGRAFIA SUCCESSORI FRAT. FUSI
Largo di Via Roma

1927

Il cancro sperimentale
di fronte al problema generale del cancro.

Prof. UMBERTO PARODI.

Quando si rievochi nelle sue linee essenziali la storia delle ricerche compiute, in questo ultimo ventennio, sul problema del cancro, si riceve la precisa sensazione che la volontà di risolverlo abbia ormai raggiunto l'intensità necessaria alle completa penetrazione nel tormentoso mistero.

L' affannosa ricerca procede per tappe; con ritmo diversa si alternano periodi di intenso lavoro a periodi di sosta relativa, quasi ad indicare un apparente momentaneo scoramento od un intimo desiderio di raccogliersi, per riprendere poi, il lavoro più forte e più deciso.

Lo studio essenziale morfologico del problema del cancro ed in generale dei tumori, pur superando alcuni periodi di incertezza è riuscito a determinare in modo abbastanza esatto il concetto formale del cancro, di fronte e relativamente a numerosi processi infiammatori, rigenerativi, iperplastici che un tempo, troppo facilmente, erano considerati come tumori; ha determinato con sufficiente esattezza la genesi formale del blastoma, ne ha definito il modo di accrescimento, il carattere autonomo e distruttivo.

Per questo indirizzo di indagini, pur non ottenendosi la dimostrazione di alterazioni morfologiche assolutamente specifiche della cellula cancerosa, si è però affermata la idea che il problema è tutto compreso nella ricerca della causa che datermina la mutazione della cellula epiteliale normale, in una cellula dotata di proprietà progressive e maligne; e mentre si è riconosciuto man mano, che i semplici concetti di eterotopia e di prosoplasia non sono sufficienti a definire in modo completo e specifico il cancro, si è riconosciuto che la cellula cancerosa rappresenta un elemento profondamente atipico, spiccatamente diminuito nelle sue proprietà funzionali, dotato di un singolare accrescimento autonomo, di carattere distruttivo.

Può anche affermarsi che questo carattere distruttivo differenzia sostanzialmente la neoformazione blastomatosa da tutte le produzioni cellulari che si svolgono nell' ambito dei comuni processi infiammatori e rigenerativi, le quali assumono anzi, una particolare significazione difensiva o riparativa per l'organismo che le dimostra.

II.

La pura indagine morfologica aveva raggiunto questi risultati, ma aveva pure determinata la proposizione di numerose teorie: teorie, che pur palesando un notevole sforzo interpretativo dovevano per il solo fatto di essere tali, provocare la sensazione della improrogabile necessità di affrontare il problema su basi sperimentali.

Disporre il problema del cancro secondo un indirizzo positivo di indagine sperimentale, appariva estremamente arduo; le teorie enunciate sulla natura e sulla patogenesi del blastoma rappresentavano delle vere e proprie costruzioni ideologiche piuttosto che delle vere e proprie ipotesi di lavoro.

E quando, entro certi limiti, appariva la possibilità di provarne qualcuna al controllo dell' esperimento, ne risultava poi una disarmonia fra la potenzialità dell' esperimento che si istituiva e l' idea essenziale della teoria che si voleva provare. Sia sufficiente accennare qui ai numerosi tentativi sperimentali compiuti con esito assolutamente negativo, trapiantando frammenti di tessuti embrionali e fetali a riprova della teoria che affermava la origine dei blastomi da germi aberrati eterotopici embrionali. Si ricordi ancora la estrema difficoltà di un sicuro atteggiamento sperimentale adatto a controllare quelle ipotesi, che riferivano l' origine dell' elemento blastomatoso ad un disequilibrio fra le proprietà vegetative e le funzionali degli elementi cellulari o a uno squilibrio fra funzione e nutrizione, con accumulo di prodotti tossici del ricambio, o a congenite primitive variazioni patologiche della cellula. Considerare, d' altra parte, il problema sperimentale del cancro, sulla base di una ipotesi parassitaria appariva pericoloso, quando ogni tentativo per sostenerla era risultato almeno sino allora fallace, quando nonostante tutta la buona volontà nessun parassita si era dimostrato capace di produrre il blastoma, quando dalla patologia e dalla clinica non risultavano fatti che inducessero ad insistere in questa ipotesi.

III.

Poichè la difficoltà di produrre sperimentalmente un blastoma primitivo negli animali sembrava allora insormontabile, l'attenzione del ricercatore venne rivolta ai tumori spontanei, in realtà assai rari, degli animali da esperimento. Si pensò che per questa via sia pure indiretta, fosse possibile acquisire qualche nozione più precisa sulle neoplasie dell'uomo; dava qualche speranza di una migliore penetrazione nella conoscenza delle proprietà della cellula neoplastica la possibilità di trapiantare in serie, negli animali, tali tumori spontanei, studiandone la modalità, la frequenza dello attecchimento, i caratteri del loro accrescimento, e riconoscendo gli eventuali rapporti tra il vario comportamento dei trapianti e le diverse condizioni dell'animale ospite. Lo studio dei tumori spontanei degli animali estendeva sicuramente il campo della ricerca, ma dal nuovo indirizzo di studi nulla in vero risultò di sicuramente dimostrativo sulla ragione prima della origine del blastoma, sebbene alcuni fatti degni di nota siano stati per tale indirizzo acquisiti alla nostra conoscenza. Si dimostrò infatti che la predisposizione alla produzione dei tumori spontanei nelle diverse classi animali è diversa, risultando essi, ad esempio, relativamente frequenti nel topo, un po' meno nel ratto, e man mano più rari nel coniglio e nella cavia; apparve inoltre che determinate forme di tumori prevalgono in determinate specie. La indagine compiuta trapiantando questi tumori spontanei dimostrò la specificità del trapianto, (in quanto esso riesce soltanto negli animali della stessa specie), che esso ha esito positivo soltanto trapiantando cellule vive, che un grandissimo numero di animali possiede una naturale immunità di fronte al primo trapianto, e che ottenuto il primo attecchimento può essere esaltata per successivi passaggi negli animali della stessa specie, la energia proliferativa della cellula neoplastica.

Apparve inoltre che il concetto di immunità naturale non ha un significato assoluto, in quanto un animale può essere naturalmente immune contro un determinato ceppo di tumore ed essere invece recettivo per un altro; la relatività del concetto di immunità naturale contribuiva pertanto a dimostrare che ogni tumore possiede una sua impronta individuale. Quando anche si prescinda dal considerare qui in modo completo i tentativi fatti per conferire sperimentalmente una immunità agli animali di fronte ai tumori da trapianto, è però necessario ricordare come tale immunità non si

possa conferire con materiale neoplastico morto, e come essa non sia ben chiarita nel suo meccanismo genetico; ma sopratutto è necessario ben rilevare come animali immuni contro i tumori da trapianto possono sviluppare un proprio tumore primitivo e spontaneo.

L' indirizzo sperimentale basato sul trapianto dei tumori *non ha chiarito* quindi la ragione prima dello sviluppo di un blastoma, ma ha (accanto ad alcuni fatti degni di considerazione) dimostrato ben chiaro che *il problema della origine e dello sviluppo di un tumore primitivo, dai tessuti di un determinato organismo, è ben diverso da quello del semplice accrescimento di un tumore trapiantato in un determinato animale;* d' altra parte la dottrina dei tumori da trapianto mentre rivela la importanza dello elemento cellulare considerato in se stesso nella patologia dei blastomi, *scuote vieppiù la ipotesi parassitaria* dei tumori in quanto afferma *la specificitá* del trapianto, e in quanto dimostra che il tumore da innesto deriva dalle cellule trapiantate e non da un eventuale contagio subito dalle cellule proprie dell' animale ospite.

IV.

Mentre queste ricerche sul trapianto dei tumori erano in pieno svolgimento e saggiavano pure con esito diverso la influenza esercitata dalle condizioni dell' animale ospite sull' esito del trapianto, dimostrando in linea generale una grande individualità di comportamento per ogni tumore adoperato nelle singole serie sperimentali, e mentre si sentiva d' altra parte la necessità della produzione sperimentale di un tumore primitivo, un fatto nuovo appunto, era acquisito alla scienza; il fatto cioè della produzione sperimentale del cancro per opera di un nematode. Il nematode venne scoperto da Fibieger nel 1907 e da lui denominato " spiroptera neoplastica " nel 1914. Si può esporre il fatto brevemente nei termini che seguono: il parassita vive nella parte superiore del tubo digerente del ratto e del topo, e nella sua evoluzione si serve come ospite intermedio di una blatta. In questa, che si infetta ingerendo le uova dei vermi, evacuate con le materie fecali dell' animale ospite, si sviluppano gli embrioni del parassita. Quando i ratti divorano le blatte infette, le larve del parassita si fissano nell' epitelio di rivestimento della cavità boccale, dell' esofago, della regione cardiale dello stomaco del ratto. Facendo ingerire al ratto delle

blatte infette, si riproduce sperimentalmente un epitelioma. Quando si infetti il ratto con un piccolo numero di vermi si ottiene soltanto un semplice ispessimento dell'epitelio pavimentoso ed una lieve reazione flogistica; un maggior numero di parassiti provoca enormi escrescenze polipose; questa proliferazione epiteliale mostra tendenza a crescere in profondità e a costituire un epitelioma che invade la parete dell' organo, determinando la formazione di metastasi polmonari, ed è trapiantabile nel ratto.

Il fatto assumeva notevole importanza poichè rappresentava la prima dimostrazione della possibilità di produrre sperimentalmente il cancro, ma specialmente importante risultò la constatazione che e alterazioni prodotte dalla spiroptera non erano in tutti gli individui sempre della stessa natura; per questa prima dimostrazione sperimentale di un tumore apparve ben evidente come taluni individui possedessero una predisposizione individuale allo sviluppo del cancro, e forse anche una vera e propria predisposizione di organo, che altri individui non possedevano: appariva in altri termini in tutta la sua complessità il problema della predisposizione.

Senonchè la successiva dimostrazione che con altri mezzi, quali ad esempio il catrame di carbon fossile, i raggi X, il radium, era pur possibile determinare sperimentalmente il cancro, mentre toglieva ogni carattere di specificità all' azione oncogena della spiroptera, rendeva evidentemente più complesso il problema etiologico del cancro, ed assai arduo il raffronto tra il fatto sperimentale ed il problema della oncogenesi spontanea dell' uomo e degli animali; induceva comunque a prospettare il problema etiologico generale del cancro secondo criteri diversi da quelli che per atteggiamento mentale ormai acquisito, siamo soliti a seguire nel determinismo etiologico di una qualunque malattia infettiva; poichè se la riproduzione sperimentale di una determinata infezione, con una determinata cultura di germi e soltanto con questa cultura, ci rende tranquilli sulla specifica correlazione eziologica fra i germi inoculati e la malattia infettiva sperimentalmente riprodotta, il fatto della molteplicità degli stimoli capaci di produrre sperimentalmente un blastoma suscita immediatamente la proposizione di nuovi quesiti.

Sorge infatti necessariamente il problema se l' azione cancerogena debba in realtà attribuirsi ad una unica entità fisico-chimica comune a tutti gli agenti adoperati nelle esperienze, o invece se ad ogni agente formalmente diverso corrisponda in essenza anche una causa diversa. Si tratta di una causa puramente fisica, come

potrebbe fare in certo modo supporre l'azione dei raggi X, o si tratta invece di cause chimiche eventualmente dosabili e ponderabili come si potrebbe anche indurre dalla azione cancerogena del complesso catrame di carbon fossile? Invero, per ora, la chimica analitica tradizionale del catrame ha dimostrato che nessuno dei noti componenti il complesso sistema è capace, isolato che sia, di produrre il tumore. Questa incertezza che domina sul meccanismo di azione dei diversi stimoli oncogeni rende, come dicevo, assai arduo il riferimento del fatto sperimentale alla oncogenesi spontanea, e impedisce per ora di porre su di una base positiva la indagine che tenda a chiarire un momento importante della patologia dei tumori, e cioè se sia o meno giustificata la distinzione che attualmente si istituisce tra i cancri così detti da stimolazione, ed i cancri l'origine dei quali allo stato attuale delle nostre conoscenze, non apparisce riferibile ad una stimolazione ben evidente. Ricerche recenti, in realtà non confermate, tenderebbero ad ammettere per la azione irritante continuata della potassa e della soda caustica si possa ottenere la produzione di un blastoma. Questa conclusione è contraddetta da risultati assolutamente opposti ottenuti da altri ricercatori; essa però lascia adito alla domanda se l'azione dei diversi stimoli adoperati sia riferibile ad una semplice aspecifica azione irritante o invece a proprietà specificamente oncogene pertinenti ad alcuni determinati agenti. A noi sembra però di poter affermare a questo riguardo che *la teoria della irritazione di Virchow,* se ha avuto dagli studi sulla produzione sperimentale dei tumori, in certo qual modo una conferma, ha al tempo stesso subito una limitazione, poichè sulla base dell'esperimento non pare si possa ammettere che ogni stimolo semplicemente irritativo sia capace di produrre un blastoma, bensì sembra che la produzione di questo sia legata ad una particolare azione di determinati stimoli sia pure formalmente diversi.

E se, come le ricerche di Warburg sembrano dimostrare, la cellula cancerosa si differenzia dalla cellula normale stabile e dai tessuti embrionali, in quanto è capace di vivere essenzialmente a spese di un processo glicolitico, traendo le sue energie dalla scissione dello zucchero in acido lattico, anche quando abbia a disposizione ossigeno che le permetterebbe di bruciarlo, si potrebbe in linea di ipotesi pensare che tutti gli stimoli oncogeni riassumessero univocamente il loro meccanismo di azione nel senso di determinare o una modificazione del metabolismo in determinati gruppi di

elementi cellulari (eventualmente predisposti) o di esaltare in essi i processi di glicolisi di fronte ai processi di ossidazione e di combustione.

Comunque, se l'intimo meccanismo di azione di questi stimoli ci sfugge, ancora riusciamo meno male a penetrare per qualche aspetto nella loro modalità di azione. Anzitutto sembra risultare che per raggiungere con queste stimolazioni la modificazione cellulare necessaria alla produzione del blastoma occorre un tempo assai lungo, sebbene ricerche recenti non ancora confermate, tendano a dimostrare che modificando per elettrolisi il complesso catrame si possa fortemente ridurre il tempo necessario a produrre il blastoma.

Un fatto degno di particolare considerazione risulta da questo indirizzo sperimentale con riferimento al problema generale; poichè ottenuta sperimentalmente una neoformazione iniziale che non palesi alcun carattere di produzione maligna, che anzi possegga tutti i caratteri esteriori di una formazione benigna, questa può manifestare caratteri di produzione progressiva, ed acquisire caratteri distruttivi anche lungo tempo dopo la interruzione della stimolazione oncogena.

Questo fatto dimostra anzitutto, in rapporto al problema generale del cancro, che una neoformazione a caratteri palesi di benignità può avere già potenzialmente acquisito caratteri di malignità quando questi non risultano ancora dei caratteri morfologici esteriori; e ciò tocca il problema della prognosi clinica di alcune neoformazioni cosidette benigne, e tocca sopratutto il problema dei rapporti fra i tumori cosidetti benigni ed i maligni del quale sarà fatto cenno nell'ulteriore svolgimento di questo discorso.

Inoltre la sopra accennata constatazione sperimentale in quanto dimostra che il cancro si può manifestare quando lo stimolo oncogeno è cessato da lungo tempo, concede di dedurre che *lo studio attuale* di un blastoma già sviluppato, può non dimostrare elementi che illuminino sulla sua etiologia, poichè può non essere più presente la causa stimolante oncogena che lo ha prodotto; ciò induce a disporre la indagine sul problema etiologico generale del cancro secondo un determinato indirizzo.

Infine sotto un punto di vista generale, la precedente constatazione sperimentale sembrerebbe provare che raggiunto un determina optimum di azione stimolante non sia più oltre necessaria *la persistenza dello stimolo* per mantenere in un determinato elemento

cellulare quella modificazione che gli conferisce appunto i caratteri di elemento blastomatoso. Ciò evidentemente differenzia il cancro dai morbi infettivi i quali persistono in quanto persiste la causa che li determina.

Altri fatti degni di ponderazione di fronte al prolema generale del cancro si deducono dall'esperimento. Quando si sottoponga al trattamento con un adatto stimolo oncogeno ad esemqio col catrame, una determinata zona di tegumento non si ottiene la modificazione blastomatosa massiva contemporanea di tutta l'area trattata, bensì si osserva che nello ambito di essa le multiple neoformazioni di aspetto verrucoso inizialmente benigne procedono *da punti ben circoscritti.*

Da questo fatto sembrano derivare alcuni corollari degni di considerazione; e cioè deriva intanto che la produzione circoscritta e localizzata di un blastoma può seguire alla azione di stimoli che agiscono in superficie ed in modo *diffuso*; ciò significa agli effetti più generali delle indagini, che la azione di una determinata sostanza oncogena può essere su di una superficie tegumentale ed eventualmente mucosa, molto più diffusa di quanto apparisca dalla tangibile manifestazione clinica ed anatomica del blastoma. Questa induzione ricollegata alle precedenti, e tutte basate sulla rigida documentazione di fatti, orienta la ricerca nel senso, che si possano verosimilmente acquisire elementi atti ad illuminare il problema etiologico del cancro, anche al di fuori della massa tangibile della neoplasia.

Un'altra deduzione dal fatto ricordato può riassumersi nel senso che l'optimum di modificazione epiteliale necessario allo sviluppo del blastoma, non si raggiunge uniformemente e contemporaneamente su tutta la zona che riceve lo stimolo: ciò equivale a dire che la sensibilità dell'epitelio tegumentale o eventualmente dello epitelio in generale, agli stimoli oncogeni non è uniforme; qualunque sia la ragione del fatto, la stimolazione oncogena ci avverte che nell' ambito dell' epitelio di un determinato individuo esistono individualità cellulari più o meno suscettibili di modificarsi in elementi neoplastici.

Se poi si osservano il ciclo di sviluppo e di accrescimento delle multiple neoformazioni di aspetto verrucoso che procedono dai punti circoscritti nell'ambito della stessa zona tegumentale stimolata uniformemente, nello stesso individuo, si riconosce che ciascuna di esse può dimostrare un proprio individuale comporta-

mento, sia per l'aspetto suo esteriore, sia per le fasi di progressione o di regressione che essa può presentare, sia per il tempo che essa impiega ad assumere caratteri di proliferazione progressiva e profonda, sia per il fatto che essa dimostri o invece non dimostri tendenza alla trasformazione maligna, sia per la intensità ed i caratteri della proliferazione blastomatosa maligna che eventualmente si neoformi nel suo ambito.

Da questo fatto deriva un altro corollario e cioè: che con un determinato stimolo della stessa intensità e della stessa natura si ottengono generazioni cellulari blastomatose dotate di diversi cicli di sviluppo e di accrescimento nell'ambito della stessa zona di tegumento di un determinato individuo.

Per queste osservazioni quasi potrebbe anche supporsi che il blastoma rappresenti l'effetto localizzato di un optimum di azione stimolante oncogeno ma non è escluso che nell'ambito di una determinata superficie, o nell'ambito di un determinato tessuto, durante il tempo ed il decorso di questa azione stimolante, si possano istituire per così dire dei tentativi blastomatosi che non risultano palesi (macroscopicamente).

Comunque, risulta ben evidente dai fatti finora esposti come il problema dei germi o nidi cellulari predestinati, secondo la teoria di Cohnheim, alla formazione del blastoma sembra assumere un aspetto ben diverso da quello finora tradizionalmente considerato; poichè dati i fatti suesposti, non sembra necessario di fronte al problema generale, che essi siano morfologicamente dimostrabili; la concezione di germi o nidi cellulari predestinati alla formazione di un blastoma, sembra invece quando sia posta su basi biochimiche, assumere un significaio più largo, poichè non si può escludere che quell'optimum di azione stimolante oncogena, necessario alla trasformazione dell'elemento epiteliale in elemento blastomatoso, si raggiunga più facilmente in alcuni gruppi cellulari che in altri, e che ciò avvenga in relazione con particolari condizioni biochimiche contingenti o permanenti di determinati gruppi circoscritti di elementi.

Si aggiunga inoltre che il fatto sperimentalmente dimostrato che con un determinato stimolo della stessa natura e della stessa intensità si ottengono generazioni cellulari blastomatose dotate di cicli diversi di sviluppo e di accrescimento nell'ambito dello stesso epitelio di uno stesso animale, mentre conferma quanto già si è detto, tocca sotto determinati punti di vista il problema dei rap-

porti fra la cosidetta benignità e malignità dei tumori, non risultando inverosimile almeno per qualche gruppo di neoplasmi come la natura benigna o maligna di un tumore non dipenda da una eventuale differenza qualitativa dello stimolo che lo produce bensì piuttosto dal tipo di generazione cellulare che questo stimolo ha prodotto considerato in se stesso e nei suoi eventuali rapporti col complessivo organismo che lo porta.

Le recenti ricerche di Warburg avrebbero dimostrato infatti che i tumori benigni hanno lo stesso tipo di metabolismo dei tumori maligni, con una funziene glicolitica però tre-quattro volte minore.

I fatti ricordati si ricollegherebbero evidentemente col fatto acquisito, per opera di Bahsford, alla oncologia sperimentale dei tumori da trapianto, in quanto sembrerebbe risultare come da uno stesso ceppo neoplastico primitivo che abbia tendenza al riassorbimento spontaneo possano talora essere coltivati in serie parallele due ceppi dei quali l'uno conserva la caratteristica propria del ceppo primitivo, quella cioè di riassorbirsi spontaneamente, l'altra invece acquista nei successivi passaggi un tipo di accrescimento progressivo.

V.

Noi abbiamo considerato finora le modalità di reazione degli elementi cellulari di uno stesso individuo alla stimolazione oncogena ed abbiamo derivate alcune conclusioni che appaiono rivestire un significato assai notevole di fronte al problema generale del cancro: occorre però rilevare, in questo momento della nostra esposizione, un altro ordine di fatti che risulta dalla patologia sperimentale dei tumori. Se si osserva infatti comparativamente, il comportamento dei singoli individui di una stessa specie, ed anche nell'ambito di una stessa famiglia, apparisce evidente che i singoli individui reagiscono in modo individuale e vario alla stimolazione oncogena, sia in rapporto al numero, allo sviluppo, all'accrescimento, al decorso delle neoformazioni che si producono nell'ambito di una determinata zona di tegumento; si può osservare infatti che di fronte allo stesso stimolo, ed a una identica intensità, di stimolazione, alcuni individui presentano in un determinato momento della osservazione, neoformazioni che diremmo floride, con tendenza progressiva, mentre altri nello stesso momento dimostrano

neoformazioni inattive, non provviste di segni di progressione, anzi talora o non ne dimostrano affatto, o le dimostrano provviste di evidenti caratteri regressivi; inoltre si può dimostrare anche nell'ambito di una stessa famiglia come un trattamento oncogeno di intensità e durata relativamente scarsa possa determinare in alcuni individui la produzione di neoformazioni che di per sè indipendentemente dalla continuata azione dello stimolo oncogeno, assumono rapidamente caratteri di progressività e di malignità, mentre lo stesso trattamento in altri animali induce la produzione di neoformazioni che lasciate a sè indipendentemente dalla continuazione del trattamento, subiscono nel tempo una stabile e decisa regressione.

Questi fatti inducono ad ammettere che la sensibilità cellulare al trattamento oncogeno è diversa da individuo a individuo e ad ammettere che accanto a fattori locali nella patogenesi dei tumori agiscano fattori di natura costituzionale lasciando intravvedere i rapporti fra il problema della costituzione individuale e il problema della patogenesi del cancro.

Sembra necessario però sottoporre a critica severa questa induzione; poichè ci si domanda anzitutto se il vario comportamento individuale dei singoli individui sia invece piuttosto riferibile a fattori contingenti ed accessori, quali ad esempio il modo ed il tempo nei quali i singoli individui mantengono aderente al proprio tegumento la sostanza oncogena, o in altri termini se il tardivo manifestarsi del carcinoma in alcuni individui o comunque il ritardo nello sviluppo e nell' accrescimento delle neoformazioni di questi sia dovuto semplicemente al fatto che essi nonostante la parvenza di una uguale intensità di stimolazione sperimentale agisca in realtà nel tempo, una intensità di stimolazione relativamente minore.

Senonchè la esperienza orientata a chiarire questo dubbio dimostra che se il tempo di trattamento con un agente oncogeno ha sicuramente importanza nella determinazione di quell'optimum di modificazione epiteliale necessario allo sviluppo del blastoma, non sembra possibile prescindere anche per un trattamento oncogeno relativamente ridotto, dal tenere in debita considerazione la individuale maniera di reagire dell' animale sul quale si esperimenta.

Permane quindi convincente la conclusione che il vario individuale comportamento debba riconoscersi come una realtà dovuta a fattori intrinseci all'individuo.

Se posso anche riferire qui l'esito di ricerche recenti che stanno peraltro svolgendosi sotto punti di vista diversi nel mio

laboratorio, dirò che il comportamento individuale entro naturalmente certi limiti di stimolazione, si manifesta nell'ambito di una stessa famiglia tanto più evidente quanto meno intensa è la stimolazione oncogena. Sembra perciò dimostrabile sperimentalmente che nell'ambito di una stessa famiglia, o di determinate famiglie, esistono individui la cui situazione endogena di oncogenesi risulta attivata per l'opera di stimoli minimi, mentre esistono d'altra parte individui i quali sottoposti anche ad una azione stimolante oncogena intensa non producono il blastoma o lo producono con evidente ritardo. Quasi si assiste dunque nelle serie sperimentali a tutta una graduale dimostrazione di reperti i quali attestano la grande variabilità del rapporto fra intensità dello stimolo e reazione individuale; e quando questa apparisca singolarmente intensa di fronte alla minima intensità di stimolazione necessaria a produrla vien fatto di ricollegare, sia pure teoricamente, il cancro da stimolazione oncogena al cancro spontaneo; a quel cancro cioè, per il quale non risultano palesi agenti stimolanti ben evidenti, per il quale forse è sufficiente base di sviluppo una situazione endogena, attivabile per cause anche lievi, inerenti ad un determinato individuo; cause le quali in altri individui non avrebbero forse alcuna proprietà di produrre un tumore.

Per tal modo la patologia sperimentale dei tumori valorizza nel campo della patogenesi dei blastomi la importanza dei fattori endogeni individuali, la cui essenza per ora è singolarmente incerta ed oscura; e poichè la ricerca sperimentale non chiarisce per ora la natura ed il meccanismo intimo di questi fattori, gli studi sul problema del cancro si trovano attualmente quasi diremmo su di un punto di arresto.

Quali siano le condizioni fisico-chimiche cellulari permanenti o contingenti che reggono la constatata individuale tendenza alla oncogenesi od invece la resistenza a questa non si può attualmente affermare. Sono esse condizioni ereditarie o acquisite? Quale contributo ha dato per ora la patologia sperimentale dei tumori al problema della ereditarietà del cancro? O almeno come si può prospettare il problema della ereditarietà, del cancro nell'ambito della patologia sperimentale dei tumori? Sotto questo punto di vista non possiamo dimenticare le belle ricerche di Maud Slye secondo le quali risulterebbe evidente la trasmissione della predisposizione al cancro; lavorando su di una ingente quantità di animali la Slye avrebbe dimostrato che il cancro segue le leggi della ere-

dità analogamente all'albinismo; caratteri ereditari recessivi come l'albinismo, la tendenza danzatrice nel topo giapponese, la tendenza al cancro sarebbero nel laboratorio della Slye stati sommersi per più di venticinque generazioni sotto il carattere dominante, portati di generazione in generazione dai portatori ibridi rivestiti di carattere dominante; essi sarebbero costantemente potenziali nelle razze discendenti finchè un portatore ibrido si congiunga con un dominante. Se invece eventualmente due di questi ibridi si congiungono, la generazione che ne risulta, dimostra con evidenza in alcuno dei suoi componenti discendenti, il carattere recessivo che è stato sommerso nei portatori ibridi per il numero di generazioni desiderato.

Credo che nessuno possa sottrarsi alla potenza suggestiva di questi risultati che ancora di recente la stessa Slye riconferma.

Di fronte a questi risultati come possiamo però interpretare le risultanze dell'esperimento più recente, le quali dimostrano che con determinati stimoli si può produrre il cancro a volontà negli animali e che secondo alcuni AA. con determinati stimoli di determinata intensità si può produrre questo blastoma nel 100 $^0/_0$ degli animali sottoposti a tale esperienza? La Slye stessa riconosce la importanza di questa dimostrazione ma afferma che in scienza non dobbiamo tendere a distruggere i fatti ormai bene acquisiti, bensì dobbiamo tendere ad armonizzare, nel superiore intento di una visione più generale, tutti i fatti che in un determinato campo la ricerca successiva dimostra, qualunque sia l'indirizzo cui essa si informa; e che anche quando fosse vero che si possa sperimentalmente produrre il cancro nel 100 $^0/_0$ degli individui sottoposti al trattamento sperimentale, il fatto dovrebbe sempre armonizzarsi con la dimostrazione data, della ereditarietá del cancro; nessuno può negare, aggiunge la Slye la eredità della tendenza a crescere dei peli perchè le continuate pennellazioni con catrame sufficientemente attivo, distruggono il meccanismo della crescita dei peli; con ogni verosimiglianza le continuate pennellazioni con catrame distruggono ogni eredità, ogni tessuto ereditato, ogni ereditata funzione del corpo. Poichè nessun tessuto, nessuna funzione, nessuna tendenza è immune dalla distruzione; orbene i prodotti del catrame di sufficiente concentrazione son veri agenti distruttivi e indubbiamente possono distruggere il meccanismo della resistenza al cancro.

Se mi è concesso, con la dovuta prudenza esporre qualche personale considerazione a questo riguardo, riservando ogni defini-

tiva conclusione all'esperimento che in vario senso sto svolgendo, dirò che da alcuni anni sto lavorando sopra una razza di topi nei quali su molte centinaia di animali, non mi è occorso di osservare che una sola volta e anche in questa con qualche riserva, un tumore spontaneo, una razza comunque che dimostra un evidente meccanismo ereditario di resistenza alla formazione del cancro spontaneo. Orbene l'esperienza acquisita in questo campo mi permette di constatare quanto segue: 1) che usando un catrame dotato di sufficiente intensità sono riuscito ad ottenere in diversi lotti il 100 $^0/_0$ dei cancri; pur notando sempre nei singoli individui un individuale comportamento rispetto al fattore tempo; 2) che invece usando catrame meno attivo risultò sempre più evidente il comportamento individuale dei singoli componenti le serie sperimentali, nel senso che alcuni di essi svilupparono il cancro, mentre altri in un periodo protratto convenientemente, non dimostrarono lo sviluppo del blastoma; 3) che questo comportamento individuale si manifesta anche nell'ambito della stessa famiglia, quindi nei discendenti dello stesso ceppo. Le due prime conclusioni potrebbero quindi dimostrare seguendo il pensiero della Slye, che esiste un rapporto tra la intensità dello stimolo e il meccanismo di resistenza al cancro nel senso che con stimoli di intensità sufficiente questo meccanismo di resistenza si distrugge in tutti gli individui, mentre con stimoli di intensità minore esso viene distrutto in un numero limitato di individui mentre non viene distrutto in altri; ciò significa e conferma in altri termini che nell'ambito di una stessa razza la sensibilità o la resistenza al cancro si saggiano tanto meglio quanto meno distruttore è l'agente oncogeno che si usa; e poichè in queste esperienze tutte le altre condizioni di vita sembrano essere identiche, noi non potremmo prescindere dal prendere come base di interpretazione un endogeno individuale ereditario meccanismo di resistenza più o meno suscettibile di essere distrutto e compromesso secondo l'indirizzo ed il pensiero della Slye. Questo sia detto in linea di massima. Ma la terza delle sopra ricordate conclusioni impone una ricerca più completa la quale è ora in pieno svolgimento con l'intendimento di riconoscere, bene selezionando gli animali, e disponendo convenientemente gli accoppiamenti, in quali proporzioni possono variare nell'ambito delle singole discendenze i rapporti fra gli individui più o meno sensibili alla stimolazione, e di ricercare possibilmente con i dovuti e necessari accoppiamenti se si riesca o meno di selezionare delle discendenze sensibili e non sensibili alla stimolazione oncogena.

Due osservazioni mi siano però ancora concesse; la prima è questa che le mie considerazioni valgono per il cancro sperimentale del tegumento del topo e pongono con Loeb, il problema dei rapporti tra stimolo oncogeno e ereditarietà interna di fronte ai singoli tipi di cancro; poichè non è escluso che tali rapporti sieno variabili per ogni tipo di cancro; la seconda osservazione riflette il problema di disporre su basi positive, la ricerca sulla ereditarietà del cancro nell'uomo. Ricordo a questo proposito come secondo la Slye, la grande difficoltà nello studio della ereditarietà del cancro nell'uomo sia opposta dal fatto che l'uomo ha una vita così lunga che nessuno può raccogliere dati accurati, per tre generazioni: se questo fosse possibile, nell'ambito di tre generazioni si potrebbero studiare dati corrispondenti ad accoppiamenti riguardanti due individui non cancerosi, due cancerosi, accoppiamenti di un non canceroso con un portatore ibrido e di cancerosi con portatori ibridi. Questi sono gli elementi necessari i quali, se accuratamente raccolti ed interpretati potrebbero dare sufficienti conclusioni in merito alla ereditarietà del cancro nell'uomo.

In conclusione: noi non contestiamo i risultati e l'atteggiamento della Slye, ma ci sembra necessario allo stato attuale delle indagini essere molto prudenti nel lavoro che tende ad armonizzare il fatto della ereditarietà nell'ambito dei tumori spontanei con i risultati della indagine sperimentale.

Giova qui accennare ancora al complesso problema dei rapporti tra il cancro e la senescenza o almeno brevemente accennare in quali termini esso apparisca di fronte alla patologia sperimentale del cancro.

Col dovuto rispetto per le opinioni di tutti coloro che degnamente si sono occupati e si occupano di tale problema, a me sembra necessario in proposito, qualche cenno che chiarisca bene l'impostamento del problema stesso. Si è parlato e si parla della senescenza e della importanza di questa in rapporto alla produzione del cancro sperimentale. Per parte mia affermo che si possono ottenere sperimentalmente, cancri in animali giovanissimi. Affermo inoltre che dalla personale esperienza risulta che individui della stessa famiglia, (quindi di età identiche nei diversi momenti della indagine sperimentale) sottoposti tutti, allo stesso stimolo oncogeno secondo le stesse modalità, dimostrano in rapporto alla produzione sperimentale del cancro, un comportamento individuale. Quindi, *essendo certi che tutti i componenti della stessa famiglia hanno*

subìto lo stimolo oncogeno, risulta da queste esperienze che l'individuale comportamento si mantiene in individui *la cui età aumenta nello stesso periodo di tempo.* Il fatto sperimentale dimostra quindi che il problema della senescenza inteso nel senso del semplice invecchiamento non costituisce tutto il problema della individualità costituzionale.

Nessuno può negare, d'altra parte, gli stretti rapporti tra il cancro spontaneo dell'uomo e l'età progredita ed avanzata, ma nessuno può ancora attualmente chiarire l'intimo meccanismo per il quale l'età progredita dell'uomo interferisce sulla genesi del cancro. A me sembra quindi che non si possa allo stato attuale dei nostri studi, forzatamente includere in uno stesso schema di pensiero, i fatti derivanti dalla patologia umana con quelli che risultano dalla patologia sperimentale dei tumori, o meglio dalla riproduzione sperimentale del cancro in merito al problema della senescenza; piuttosto sempre convincente indurre che i due ordini di fatti per quanto analoghi non siano identici, e che l'intimo meccanismo della senescenza, se ha valore indiscutibile per l'uomo nei riguardi della produzione del cancro spontaneo, debba essere invece nel campo della oncologia sperimentale da stimolazione, valutato con criteri di particolare prudenza.

È possibile infatti che nello svolgimento di quel complesso biochimico che rappresenta la senescenza si istituiscano stimoli adatti a far sviluppare spontaneamente il cancro eventualmente su terreno ereditariamente tarato; ma il cancro sperimentale apparisce qualche cosa di diverso, in quanto trova già nell'artificiale stimolo che lo determina la ragione prima del suo sviluppo.

Così gli studi e le ricerche che attualmente tendono a chiarire nel campo sperimentale le interferenze eventuali della situazione ormonica dell'individuo con la produzione sperimentale del cancro debbono essere sottoposte tutte, a critica revisione. Per ora l'esperienza mi ha dimostrato come la splenectomia, la castrazione non abbiano evidente influenza sullo sviluppo e sul decorso del cancro sperimentale cutaneo nel topo, ma sarà conveniente in questo campo ripetere la ricerca, disponendola esattamente sulla base di ceppi bene selezionati e variando opportunamente la intensità dello stimolo; sarà sempre conveniente tenere presente in questo campo la possibilità che i diversi tipi di cancro possano avere rapporti diversi con le diverse situazioni ormoniche dell'individuo che si considera.

Infine gli studi che per ora hanno tentato di conferire una immunità contro il cancro sperimentale devono essere sottoposti a successivo controllo per quanto sia lecito intuire allo stato attuale delle ricerche come non si possa così semplicemente sovrapporre l'indirizzo ormai acquisito sulla immunità antitossica ed antibatterica agli studi sulla immunità antiblastomatosa.

Ho detto in questa rapida rassegna dei risultati degli studi compiuti nel campo della patologia sperimentale dei tumori con riferimento al problema generale del cancro; questo ordine di studi non ha per altro risolto il tormentoso problema sebbene ci dimostri alcuni fatti interessanti; esso attualmente costituisce una semplice tappa ed in questo momento preciso apparisce su di un punto di arresto. Questo punto di arresto è rappresentato dalla nostra ignoranza sull'intimo meccanismo di azione dei polimorfi stimoli oncogeni; solanto la associazione di un patologo con un biochimico potrà forse penetrare il mistero: l'indirizzo di Warburg e della sua scuola apparisce promettente.

La patologia sperimentale dei tumori pone inoltre in tutta la sua evidenza il problema della costituzione individuale; forse la risoluzione del problema del cancro implica la scoperta di nuove fondamentali e semplici leggi generali nel campo della biologia.

La patologia sperimentale del cancro, concludendo, conferma e limita la portata della teoria irritativa di Virchow, prospetta secondo nuovo indirizzo la teoria dei germi embrionali di Cohnheim, non porta alcun fondamento, anzi per molti aspetti contrasta, alla teoria parassitaria dei tumori.

Sarebbe veramente affascinante il poter dire la parola nuova e decisiva, ma poichè ciò non è possibile, può essere intanto utile, (informandoci allo spirito che regge la Società Italiana per il Progresso delle Scienze) mettere a contatto con i diversi cultori della biologia e col loro diverso indirizzo di pensiero i momenti più importanti del problema sperimentale del cancro, con l'augurio profondo che sia Italiano colui che dica alla umanità ed alla scienza la grande decisiva parola.